FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Année 1887-1888 N° 5.

DES

INOCULATIONS TUBERCULEUSES

CHEZ LE LAPIN ET CHEZ LE COBAYE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 18 Novembre 1887

PAR

Albert SALIS

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né le 3 octobre 1862 à Marennes (Charente-Inférieure)

Examinateurs de la Thèse : MM. ORÉ, professeur..... *Président.*
VERGELY, professr.. } *Juges.*
FERRÉ, agrégé..... } *Juges.*
DUBREUILH, agrégé. } *Juges.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

BORDEAUX

G. GOUNOUILHOU, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

11, — RUE GUIRAUDE, — 11

1887

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Année 1887-1888 N° 5.

DES

INOCULATIONS TUBERCULEUSES

CHEZ LE LAPIN ET CHEZ LE COBAYE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 18 Novembre 1887

PAR

Albert SALIS

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né le 3 octobre 1862 à Marennes (Charente-Inférieure)

Examinateurs de la Thèse : MM. ORÉ, professeur..... *Président.*
VERGELY, professr.. } *Juges.*
FERRÉ, agrégé..... } *Juges.*
DUBREUILH, agrégé. } *Juges.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

BORDEAUX

G. GOUNOUILHOU, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

11, — RUE GUIRAUDE, — 11

1887

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

M. PITRES..... Doyen. — M. DENUCÉ..... Doyen honoraire.

PROFESSEURS :

MM. DENUCÉ..... BITOT..... MICÉ..... } Professeurs honoraires.

MESSIEURS :		MESSIEURS :	
Anatomie.....	BOUCHARD.	Pharmacie.....	FIGUIER.
Physiologie.....	ORÉ.	Thérapeutique.....	DE FLEURY.
Physique.....	MERGET.	Hygiène.....	LAYET.
Chimie.....	BLAREZ.	Médecine légale.....	MORACHE.
Histoire naturelle.....	GUILLAUD.	Médecine expérimentale	JOLYET.
Pathologie et thérapeutique générales.....	VERGELY	Matière médicale.....	PERRENS.
Pathologie interne.....	DUPUY.	Clinique médicale....	PICOT. PITRES.
Pathologie externe.....	AZAM.	Clinique chirurgicale.	DEMONS. LANELONGUE.
Anatomie pathologique.	COYNE.	Clinique obstétricale...	MOUSSOUS.
Histologie et anatomie générale.....	VIAULT.	Clinique ophtalmologique.....	BADAL.
Médecine opératoire...	MASSE.		

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

SECTION DE MÉDECINE

Pathologie interne et Médecine légale

MM. ARNOZAN.	MM. MOUSSOUS.
RONDOT.	DUBREUILH.
ARTIGALAS.	

SECTION DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS

Pathologie externe

MM. BOURSIER.	MM. POUSSON.
PIÉCHAUD.	DENUCÉ.
LAGRANGE.	

Accouchements..... MM. LEFOUR.

SECTION DES SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Anatomie et Physiologie..... } PLANTEAU. FERRÉ.

Histoire naturelle..... NABIAS.

SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES

Physique..... BERGONIÉ.
Chimie et Toxicologie..... DENIGÈS.
Pharmacie..... CARLES.

CLINIQUES ANNEXES :

Clinique méd. des enfants.	MM. NÉGRIÉ.	Maladies vénériennes.	MM. VENOT.
Clinique chirur. des enf.	N.	Maladies mentales...	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

Accouchements..... M. LEFOUR. | Chimie..... M. CARLES.

Le Secrétaire de la Faculté, LEMAIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

TÉMOIGNAGE DE MA PROFONDE AFFECTION

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE Dr ORÉ

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE BORDEAUX

A M. LE Dr VIAULT

PROFESSEUR D'ANATOMIE GÉNÉRALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE BORDEAUX

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE BORDEAUX

INTRODUCTION

Le travail dont nous faisons le sujet de notre thèse inaugurale, nous a été inspiré par M. le Dr Solles, auquel nous sommes heureux d'offrir, ici, le témoignage de notre profonde gratitude pour les bienveillants conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Nous nous proposons de traiter, dans ce travail, la question des inoculations tuberculeuses chez le lapin et chez le cobaye, et de montrer que l'inoculation au lapin de virus tuberculeux emprunté au poumon humain détermine, le plus souvent, chez cet animal, non pas la tuberculose, mais une affection septicémique à marche spéciale.

Le chapitre Ier sera consacré à l'étude de la marche différente de l'inoculation tuberculeuse chez le lapin et chez le cobaye.

Dans le chapitre II, après avoir insisté sur les conditions d'inoculation, et passé en revue les diverses maladies expérimentales développées chez le lapin, nous étudierons une bactérie constamment trouvée chez les lapins morts septiques.

Enfin, dans le chapitre III, nous conclurons, des résultats différents de l'inoculation tuberculeuse chez le lapin et chez

le cobaye, à la nature infectieuse mixte de la phtisie pulmonaire.

Nous considérons notre étude comme une des étapes de la voie qui doit conduire à des recherches thérapeutiques destinées à combattre la tuberculose; on y verra, en effet, au moins la virulence tuberculeuse combattue par une autre chez le lapin, la tuberculose s'effacer et disparaître devant une virulence plus puissante : *la septicémie chronique du lapin*, venue de l'homme. C'est là, outre la conclusion directe précitée, le point spécial qui mérite d'être repris, étudié à nouveau et qui pourra devenir, plus tard, un des éléments de la bactériothérapie tuberculeuse.

Que M. le professeur Oré veuille bien recevoir l'expression de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse, ainsi que tous nos remerciements pour la libéralité avec laquelle il a mis son laboratoire à notre disposition.

Nous remercions aussi M. le professeur Viault dont l'excellent accueil attire et retient tant de travailleurs dans son laboratoire. Il nous a permis d'user de son outillage scientifique au gré de nos recherches.

HISTORIQUE

Nous commencions nos études médicales quand Robert Koch fit, le 24 mars 1882, à la Société médicale de Berlin sa célèbre communication sur la nature microbienne de la phtisie, établissant ainsi d'une façon irréfutable l'opinion soutenue plusieurs années auparavant par Villemin.

Qu'il nous soit permis, non pas de refaire au complet l'historique des phases de cette grande question, mais de rappeler, en peu de mots, par quelle succession d'idées on en est arrivé à la conception actuelle sur la nature de la phtisie, ou plutôt de la tuberculose, pour parler d'une façon plus générale.

C'est à Laënnec le premier (*Traité de l'auscultation médiate*, 1826) que revient l'honneur d'avoir considéré les tubercules, qu'il décrivit avec tant de sagacité, non pas simplement comme un résultat de l'inflammation, ainsi que l'enseignait Broussais, mais comme un produit accidentel, étranger à l'organisme, ayant une vie spéciale, et s'y développant à la façon d'un tissu parasitaire. Cet illustre médecin entrevit même (*Auscultation médiate*, 1826, t. I, 2e édit., p. 649) l'inoculabilité de la phtisie, maladie à laquelle il devait sucomber, car, à la suite d'une blessure qu'il se fit à un doigt, en sciant des vertèbres

tuberculeuses, il vit se développer une nodosité pleine d'une substance caséeuse, qu'il cautérisa au beurre d'antimoine.

Ces idées théoriques du grand Maître de l'auscultation furent admises par la plupart des auteurs de la première moitié de ce siècle et il faut arriver à Villemin (communication à l'Académie de Médecine, 5 décembre 1865) pour entendre proclamer que la tuberculose est une maladie virulente, contagieuse et inoculable. « Faites, dit-il, une plaie sous-cutanée derrière les oreilles d'un lapin; introduisez dans cette plaie des fragments de tubercule, de pneumonie caséeuse ou des crachats d'un phtisique; sacrifiez l'animal quelques mois après, et vous trouverez des granulations ou des masses tuberculeuses sous la plèvre, dans le poumon et dans d'autres organes. » En conséquence, la tuberculose « est une affection qui se développe et se propage dans des conditions communes aux affections zymotiques; elle a les analogies les plus grandes avec la syphilis et surtout avec la morve-farcin ».

Cette découverte, accueillie d'abord par des dénégations, souleva dans le monde médical une véritable tempête, et la série d'expériences qu'apporta Villemin à l'appui de sa thèse sur l'inoculabilité de la phtisie humaine aux animaux (*Étude sur la tuberculose,* 1868) ne suffit pas à convaincre nombre de médecins, et des plus éminents, auxquels il répugnait d'accepter une idée aussi en contradiction avec tout ce qu'on avait jusque alors enseigné.

Les adversaires de l'inoculabilité répondirent (Lebert et Wyss, *Wirchow's Archiv,* t. XL, 1867; Metzquer, *Preuv. expérim. de la non-spécificité et de la non-inoculabilité des phtisies,* Paris, 1874) : Les lésions produites par l'inoculation ne sont pas du vrai tubercule. Les productions analogues aux tubercules de l'homme qu'obtiennent Villemin et, après lui, un grand nombre d'expérimentateurs, en inoculant à certains animaux

(lapins, cobayes) de la matière tuberculeuse, ne sont autre chose que du pseudo-tubercule. On provoque facilement ces lésions en plaçant sous la peau de l'animal des matières tout autres que le tubercule, telles que : du cancer, des produits d'inflammation chronique, un morceau de caoutchouc, du condylôme, un fragment d'éponge, etc., etc. Et, en effet, les granulations plus ou moins généralisées dans tous les viscères que l'on détermine ainsi chez ces animaux sont histologiquement identiques aux vrais tubercules. Mais, pathologiquement, la différence est absolue; et, pour distinguer le tubercule vrai du tubercule artificiel obtenu par l'inoculation d'un corps étranger irritant quelconque, il n'y a qu'à faire des inoculations en série (M. Martin, *Recherches anatomo-pathol. et expérim. sur la tuberculose;* thèse de Paris, 1879.) La matière extraite des nodules provenant de l'injection de corps étrangers ne donne jamais une tuberculose générale; elle ne détermine même plus, dès le deuxième terme de la série, d'inflammation locale; tandis qu'au contraire, le vrai tubercule reproduit pour ainsi dire indéfiniment la tuberculose chez les animaux auxquels il est inoculé. Ce sont donc les inoculations en série qui expliquent ces faits, en apparence contradictoires, et qui caractérisent le vrai tubercule.

Enfin, en 1882, R. Koch acheva cette révolution dans l'histoire de la tuberculose lorsqu'il apporta, par la découverte du bacille de cette maladie, une éclatante démonstration expérimentale de sa nature infectieuse et contagieuse. Déjà, quelques années avant, guidé en cela par les inoculations positives obtenues avec les produits tuberculeux, et aussi par les données qu'avait récemment introduites Pasteur sur la nature des virus en général, Klebs (*Prag. med. Wochenschr.*, 1887, n^{os} 42 et 43) avait annoncé qu'il était arrivé à isoler et à cultiver dans un liquide albumineux la bactérie de la tuberculose. Il

la décrivait sous la forme d'une monadine *(monas tuberculosum)* extrêmement ténue, douée de mouvements rapides, et dont les cultures inoculées ou injectées dans la cavité péritonéale produisaient, d'une façon constante, l'infection tuberculeuse et contenaient la même bactérie. Ces recherches furent contrôlées en 1879; Schüller, Reinstädler, en Allemagne, pratiquèrent les mêmes inoculations. Bouchard (*Revue de méd.*, 1881, p. 48) et Cohnheim avaient supposé l'existence de bactéries dans la tuberculose. Puis Toussaint (*Acad. des Sciences,* août 1881) décrivit des microcoques immobiles dont les cultures, évidemment impures, comme celles qu'avait obtenues Klebs, produisaient la tuberculose chez les animaux. Deutschmann également, en 1881, obtint des liquides de culture avec lesquels il reproduisait la phtisie, en y ajoutant, il est vrai, des particules solides de tubercule. Il est donc probable que dans toutes ces expériences, on n'avait inoculé que des bactéries vulgaires, et que les lésions obtenues n'avaient de tuberculeux que l'apparence.

C'est à R. Koch qu'appartient, incontestablement, la découverte des bacilles de la tuberculose, que Baumgarten n'avait fait qu'indiquer sans savoir les rendre évidents. La communication publiée dans la *Berlin. klinische Wochenschrift* du 10 avril 1882 est analysée dans le numéro du 4 mai 1882 du *Journal des connaissances médicales*. Mais, c'est surtout dans le deuxième volume des communications de l'Office de santé (*Mittheilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, herausgegeben von D^r Struck*, Berlin, 1884, zweiter Band) que Koch expose tout au long ses travaux sur l'étiologie de la tuberculose.

Il décrit les bacilles tuberculeux sous forme de petits bâtonnets allongés et minces, qu'il a trouvés à la surface des cavernes, dans les coupes de tubercules, dans les crachats de phtisiques, et qui se différencient totalement des autres

formes de bactéries connues par leurs propriétés morphologiques et surtout chimiques, consistant dans un mode de coloration tout spécial. Par sa méthode des cultures, il isole ces bacilles, à l'état de pureté, sur du sérum gélatinisé et stérilisé, qu'il ensemence au moyen de parcelles de matière tuberculeuse. Après un certain nombre de jours, il constate l'apparition de particules sèches et écailleuses composées de colonies de bacilles. Ces particules servent à ensemencer de nouveaux tubes, et ainsi de suite pendant plusieurs séries successives. Avec ce virus cultivé à l'état pur, dont il décrit la forme et le mode de développement tout spéciaux, Koch inocule des séries d'animaux de diverses espèces, et il détermine chez eux la tuberculose expérimentale plus sûrement encore qu'avec l'inoculation des fragments de tissus tuberculeux humains.

Terminons ce rapide aperçu historique par quelques mots sur la tuberculose zoogléique de MM. Malassez et Vignal. Cette maladie infectieuse, caractérisée par la présence de masses zoogléiques composées de micro-organismes de 0μ,5 à 0μ,6, est-elle capable d'atteindre l'homme? On ne le sait pas d'une façon certaine.

Le premier cas de tuberculose zoogléique de Malassez et Vignal fut provoqué par l'inoculation d'un nodule sous-cutané recueilli sur un enfant déclaré mort de méningite tuberculeuse, sans que les bacilles aient été cherchés. A la troisième génération, les cobayes inoculés par culture pure de ces micro-organismes présentèrent des masses zoogléiques indistinctes. Des bacilles apparurent et se montrèrent dans les générations ultérieures. Un autre cas fut produit (Chantemesse, *Annales de l'Institut Pasteur,* 25 mars 1887) par l'inoculation de morceaux d'ouate sur laquelle on avait fait passer de l'air contenu dans une salle où séjournaient des phtisiques.

Nocard a développé une maladie identique, et dans son observation, il rapporte que les bactéries des zooglées lui ont paru plus allongées que de simples microcoques. Enfin Eberth (*Pseudo-tuberculose des Kaninchens, Fortschrift der Medecin,* 1885, p. 179) a produit une pseudo-tuberculose chez le lapin, affection analogue, au point de vue anatomo-pathologique, à celle décrite par Malassez et Vignal. Mais dans ces cas les bactéries agglomérées sont non des microcoques, mais des bâtonnets quelquefois en chaînette, avec une largeur double des bacilles tuberculeux et une longueur dépassant deux à trois fois leur diamètre transversal.

On voit, en somme, tout ce que la tuberculose zoogléique a d'obscur, et combien de nouvelles recherches sont encore nécessaires pour jeter un peu de clarté sur cette question.

Par ce rapide historique, nous voyons que la nature infectieuse, parasitaire de la tuberculose, est absolument démontrée. A la thérapeutique de s'inspirer désormais de cette donnée nouvelle !

DES

INOCULATIONS TURBERCULEUSES

CHEZ LE LAPIN ET CHEZ LE COBAYE

CHAPITRE PREMIER

MARCHE DIFFÉRENTE DE L'INOCULATION TUBERCULEUSE CHEZ LE LAPIN ET CHEZ LE COBAYE

§ 1er.

Conditions dans lesquelles nous avons entrepris ce travail.

Nous considérons comme un devoir, en commençant cette étude, de renouveler, ici, l'expression de notre profonde reconnaissance à M. le Dr Solles, médecin des hôpitaux, qui non seulement nous a guidé depuis trois ans, avec un dévouement de tous les instants, dans nos études au lit du malade; mais encore a bien voulu nous faire participer à ses travaux et nous initier aux recherches expérimentales qu'il poursuit depuis plusieurs années sur la phtisie. C'est à sa bienveillance que nous devons de pouvoir traiter un sujet dont il nous a ébauché les grandes lignes et auquel

il a joint une série d'observations, fruit de longues et patientes recherches. Qu'il reçoive encore tous nos remerciements pour le profond désintéressement avec lequel il a mis à notre disposition des documents lui appartenant en propre, et bien antérieurs à l'époque à laquelle nous avons commencé à travailler sous sa direction.

L'origine de notre travail remonte à des recherches qu'avait entreprises M. le Dr Solles sur l'antagonisme possible entre le virus tuberculeux et un virus quelconque. Le 20 février 1886, il inoculait une série de 6 lapins avec de la matière empruntée à un poumon humain farci de miliaire aiguë et entaché de saprémie. Ces animaux, dont l'observation est rapportée tout au long à la fin de ce chapitre (série A), présentèrent, et en particulier le dernier, dans l'évolution morbide ainsi provoquée, une série de phénomènes des plus intéressants.

C'est alors que l'attention de M. le Dr Solles fut appelée sur certains faits que de nombreuses recherches nous autorisent à considérer comme restés jusqu'à présent inaperçus, et dont nous nous bornerons, pour le moment, à mentionner l'existence, ne voulant faire préjuger en rien du résultat de notre travail.

« Le lapin, a dit un de nos maîtres, est follement tuberculeux. » Cette proposition, acceptée à la suite des expériences de Villemin, est-elle rigoureusement vraie? Nous ne voudrions pas, tout d'abord, être accusé de chercher à infirmer en rien des idées généralement acceptées aujourd'hui et basées sur un ensemble d'expériences irréfutables dont les résultats sont désormais acquis à la science. Mais est-il bien sûr que le lapin soit un animal aussi rapidement tuberculisable qu'on le croyait jusqu'ici? Enfin et surtout, est-il si facile de lui inoculer la tuberculose? Telles sont les questions que nous

nous proposons d'examiner en détail, pour en tirer ensuite des conclusions à notre avis d'une grande importance.

Avant de rapporter aucune observation, disons-le de suite, des expériences de longue durée ont prouvé à M. le Dr Solles que l'espace de temps s'écoulant entre l'inoculation et la mort par tuberculose peut aller jusqu'à quatorze mois et même (1) jusqu'à trois ans passés chez le lapin adulte et bien soigné. La période d'incubation silencieuse est très longue, et il s'écoule souvent une année avant que la tuberculose ne se manifeste par des signes apparents. A ce point de vue, dans l'étude de Villemin, nous n'avons rien trouvé; il sacrifiait ses lapins entre le deuxième et le troisième mois, sans jamais les laisser succomber aux progrès de l'infection inoculée. Peut-être a-t-il aussi opéré sur de jeunes animaux dont l'organisme, par cela seul, offrait un plus grand degré de réceptivité. En résumé, il n'y a là qu'une affaire de temps. Tout autre est la question, si nous en arrivons à la facilité plus ou moins grande d'inoculer la tuberculose au lapin. C'est même là-dessus qu'est basée la partie la plus importante de notre travail. Nous tirerons de nos recherches expérimentales la conclusion suivante : l'inoculation à ces animaux de matières tuberculeuses, au lieu de la tuberculose, produit chez eux, la plupart du temps, une affection à marche spéciale et caractérisée par la présence d'un micro-organisme particulier.

Les faits ne manquent pas d'animaux inoculés avec des produits tuberculeux qui n'ont pas succombé à l'affection à laquelle on les croyait voués. Pour ne citer que quelques cas pris au hasard, consultons Villemin (*Étude sur la tuberculose,* 1866). Nous y trouvons :

Page 533 : Le lapin 1 de la 4e série, inoculé le 17 décembre

(1) Voir observation du lapin, de M. Arnozan, ch. II, § 1.

1865 et mis à mort le 23 juin 1866, ne présente pas de tubercules.....

Page 534, 5e série : Inoculation le 15 janvier; le 18, le lapin 1 meurt après avoir présenté une tuméfaction considérable de la tête et des oreilles avec empâtement; le 23, deux autres lapins de cette série meurent de la même manière. « Il est possible, ajoute Villemin, que le scalpel qui avait servi à l'inoculation ait été souillé de quelque principe putride, ou que la matière inoculée se soit trouvée contaminée par le liquide septique d'une caverne. » Les tissus qui avaient été le siège de la tuméfaction étaient épaissis et lardacés. Inoculés depuis huit jours seulement, ces animaux n'ont pas présenté de tubercules.....

Page 564 : Un lapin inoculé par crachats de phtisique et sacrifié au bout de deux mois ne présente pas de tubercules.

Dans cette même page, il est question d'un autre lapin inoculé par crachats, qui meurt très maigre, après avoir présenté des tumeurs volumineuses aux points d'inoculation, tumeurs contenant un liquide séreux, légèrement trouble. Poumons sains; mais les ganglions mésentériques sont hypertrophiés et contiennent un nombre considérable de granulations blanchâtres, molles, dont quelques-unes forment des nodosités de la grosseur d'un pois.....

Roustan (Thèse de Paris, 1867) mentionne le rapport de Collin à l'Académie de Médecine sur la communication de Villemin. Il est question d'une série de 4 lapins inoculés simultanément et dont un seul, tué au bout de trois mois, présentait un poumon parsemé de granulations opaques, qu'on trouvait aussi à la surface du foie. Un autre, tué au bout d'un mois, avait des organes normaux, sauf trois granulations non tuberculeuses, jaunâtres, anciennes, dans le foie, et ayant dû renfermer des œufs d'helminthes. Les deux autres,

tués au bout de trois mois et demi, ne présentaient rien. Seulement, chez chacun de ces lapins, au-dessous de la cicatrice d'inoculation, était un noyau, une poche cellulo-fibreuse, paraissant contenir la matière inoculée. Collin pensa que la matière tuberculeuse avait pu s'enkyster et se soustraire à l'absorption.

On trouve encore relatés dans la thèse Roustan, pages 26 à 29, des faits du même ordre : le *Deutschen Archiv für klinische Medicin* rapporte trois tentatives d'inoculation tuberculeuse (en février 1866), par Alfred Vogel, professeur à l'école vétérinaire de Dorpat, et dont les résultats ont été négatifs.

M. Chalvet, à la même époque, n'a pas mieux réussi que Vogel. Sur 5 lapins inoculés deux fois avec des granulations tuberculeuses et de la matière caséeuse, puis sacrifiés deux mois après la première inoculation, aucune n'avait de tubercules. « Un seul offrait quatre ou cinq gros ganglions mésentériques remplis de matière caséeuse ramollie, lésion qui paraît se rencontrer assez souvent chez les lapins. Cet animal avait du reste conservé un embonpoint parfait. Chose singulière, le compagnon de ce lapin, placé absolument dans les mêmes conditions, était devenu d'une maigreur extrême; et cependant, à l'autopsie, on a retrouvé ses poumons parfaitement sains et on n'a pas vu un seul tubercule dans les autres organes. »

Dans le recueil du *Journal de médecine de Lyon* (1867, page 37), est rapporté le cas d'un lapin inoculé avec tubercules ramollis de femme morte depuis trente heures. L'inoculation fut faite par le Dr Genaudet le 6 mars 1866. Ce lapin, vers la fin de mai, commença à maigrir, à devenir triste, ne mangeant presque plus et blotti dans un coin. Cet état empirant, il fut sacrifié le 26 août (cinq mois et demi après l'inoculation). Les poumons, la plèvre, l'intestin, le foie, la rate, le péritoine,

le cerveau et ses enveloppes ne présentaient aucune lésion tuberculeuse. Mais dans l'abdomen on trouve une vingtaine de ganglions mésentériques, du volume d'un pois à celui d'une noix, gris jaunâtres, ramollis ou indurés, contenant une matière caséeuse semi-liquide s'échappant par la pression.

En somme, on le voit par les quelques exemples qui précèdent, il n'est pas toujours facile de développer au bout de deux ou trois mois, chez les lapins inoculés par tubercules, cette série de lésions que Villemin énumérait de la façon suivante : « Poumons farcis de tubercules, plèvres hérissées de granulations, rate tuberculeuse, semis de granulations dans le foie, épiploon, mésentère, etc., etc.; engorgement, tuméfaction, bosselure et dégénérescence des ganglions superficiels du cou, de la région sous-maxillaire. »

Que se produit-il alors? Notre intention n'est pas de tirer déjà des conclusions des quelques faits assurément complexes que nous venons d'énumérer, faits peu détaillés, ne rentrant pas tous dans le cadre du genre de lésions que nous allons étudier, mais qui déjà nous permettent d'affirmer la difficulté fréquente de reproduire chez le lapin la tuberculose expérimentale, si, au lieu d'opérer comme l'a fait Koch avec des cultures pures, on inocule simplement des matières tuberculeuses.

Passons, maintenant, à la marche de la tuberculose d'inoculation chez le cobaye.

§ 2.

Des Inoculations tuberculeuses chez le cobaye.

L'inoculation de tubercules humains au cobaye amène chez ce petit animal une tuberculose généralisée qui le tue dans un espace de temps à peu près invariable. Il n'échappe jamais

à la maladie expérimentale, et, contrairement au lapin, il succombe, toujours, avec des lésions caractéristiques, si on a introduit dans son tissu cellulaire sous-cutané le moindre fragment de tubercule.

Villemin (*Étude sur la tuberculose*, p. 547) rapporte une inoculation faite le 19 décembre de tubercules de l'homme à deux cobayes qui meurent tuberculeux le 21 février et le 31 mars suivants. Depuis, ces faits ont été vérifiés par nombre d'expérimentateurs et tous ont obtenu les mêmes résultats. Nous pouvons ajouter que des expériences répétées à plusieurs reprises nous ont aussi fourni constamment des résultats positifs. Nous nous contenterons, par conséquent, de reproduire le tableau des lésions de la tuberculose expérimentale d'après la description de notre maître, M. le Dr Solles, qui a fait 21 séries successives d'inoculations de cobayes à cobayes, et a nettement établi qu'étant donné le mode opératoire employé, la marche, la durée et les lésions sont constamment les mêmes. Cet exposé plein de précision a déjà été reproduit dans le travail de notre excellent ami le Dr Florand (Thèse de Bordeaux, 1886) :

« L'inoculation du cobaye, par tubercule de cobaye de la » série précédente, amène toujours la mort.

» Les lésions sont toujours les mêmes et se présentent dans » l'ordre suivant : induration des ganglions voisins du lieu » d'inoculation, envahissement tuberculeux et hypertrophie » de la rate, puis infection du foie et des poumons.

» La rate, le foie, les poumons, ne sont affectés que secon- » dairement à l'envahissement du réseau lymphatique qui » émane de leur profondeur. Ainsi, les ganglions situés à la » partie inférieure du foie, dans l'épiploon gastro-hépatique » et gastro-splénique, les ganglions situés à la base du cœur » au niveau de la bifurcation des bronches, sont indurés et

» extrêmement hypertrophiés avant l'apparition du semis » tuberculeux dans la rate, le foie et les poumons.

» L'ensemencement tuberculeux de l'organisme commence » par la rate, se continue par le foie et atteint en dernier lieu » le poumon.

» Dans tous ces organes, il apparaît sous la forme d'un poin- » tillé très fin, d'abord gris, translucide, puis légèrement » opaque et enfin jaune. C'est vers le vingtième jour après » l'inoculation que la rate est envahie; à la fin du deuxième » mois, le foie et le poumon sont farcis de tubercules.

» En hiver, le cobaye tuberculisé meurt avant la fin du » troisième mois. En été, il peut aller jusqu'à quatre mois. Il » dépasse rarement cette limite.

» La marche de la tuberculose inoculée est toujours la même; » elle part de la couche conjonctive sous-cutanée qui peut être » considérée comme une réunion de lacunes lymphatiques, » gagne les vaisseaux et les ganglions lymphatiques sur lesquels » elle marque son passage, et envahit enfin les principaux » organes. »

Le processus morbide est donc toujours identique chez le cobaye; qu'on l'inocule avec de la matière tuberculeuse prise chez l'homme ou chez le cobaye, on n'observe jamais chez lui, comme chez le lapin, cette marche différente de la maladie, cette absence totale de tubercules, et en particulier cet amaigrissement extrême qui frappa vivement l'attention de Chalvet.

La série d'observations que nous allons rapporter établira, nous l'espérons, par le nombre et la répétition des phénomènes observés, les faits sur lesquels nous avons commencé à insister.

§ 3.

Séries de lapins inoculés soit par tubercules de l'homme, soit par tubercules du cobaye.

Nos expériences portent sur un ensemble de 26 lapins adultes, formant 5 séries et inoculés à des dates différentes. Nous rapporterons, tout au long, l'observation et la nécropsie de chacun de ces animaux.

Série A.

Six Lapins.

Date d'inoculation, 20 février 1886. — Matière bacillifère : tubercules empruntés à un poumon humain, farci de miliaire aiguë et entaché de saprémie. Sur les 6 lapins mis en œuvre, 3 sont inoculés depuis un mois par rate tuberculeuse de cobaye très fraîche, et les 3 autres sont sains.

La matière d'inoculation est prise sur un tout jeune homme, mort en quelques jours de phtisie pulmonaire suraiguë dans le service de M. le Dr Solles (salle 1, hôp. Saint-André). — Pendant sa vie, le malade dont il est question, expectorait en grande abondance des crachats jaunes, blancs, jamais noirs, et d'une insupportable puanteur. La personne, le lit, et surtout le crachoir, répandaient une odeur extrêmement fétide dont les malades voisins se plaignaient vivement. (Cette odeur ne rappelait en rien celle de la gangrène pulmonaire.)

A la nécropsie, nous trouvâmes les deux poumons farcis de tubercules confluents. Ils étaient ramollis et infiltrés de liquide. Sur la coupe, d'où il s'écoulait un liquide plutôt clair que foncé, très fétide, on distinguait très nettement les points blancs jaunâtres confluents de miliaire.

Le 26 février, en inspectant les cages, nous trouvons les 3 premiers lapins (les tuberculisés) chauds, enfiévrés, en boule et sans appétit. Les 3 autres (les neufs) sont dans le même état, et se tiennent rasés sur le ventre, les oreilles basses.

Lapin 1, tuberculisé par rate de cobaye, meurt le 2 mars 1886, soit dix jours après la deuxième inoculation.

Nécropsie. Ce lapin exhale une odeur insupportable, tout à fait semblable à l'odeur du poumon qui a servi à son inoculation.

Le tissu cellulaire sous-cutané de la région du cou, du dos, de l'abdomen est distendu par un liquide séro-gélatineux un peu louche, qui donnait pendant la vie de l'animal la sensation d'un gonflement chaud, dépressible, douloureux et volumineux, rappelant la période d'empâtement de l'érysipèle. Ce gonflement paraît dû à la deuxième inoculation.

Les interstices musculaires du cou, de la paroi abdominale et du dos, sont remplis du même liquide séro-gélatineux. Au lieu d'inoculation, la cicatrice est formée, et sous elle, du côté de la région dorsale, on trouve un abcès caséeux, enkysté, du volume d'une petite olive, fusiforme, et rempli d'une substance blanche, crémeuse, qui ne fait aucune saillie au cou et se perd dans le gonflement général de la région. C'est l'endroit où a été déposé le morceau de rate tuberculeuse lors de la première inoculation.

Il n'y a de ganglions nulle part. La rate, le foie, les poumons ne présentent aucune trace de tubercules.

L'examen du liquide d'infiltration qui sépare les plans musculaires et distend les aréoles du tissu conjonctif sous-cutané, nous présente des leucocytes en abondance et des microcoques isolés et géminés en grand nombre.

Survie totale : un mois et dix jours.

Lapins 2 et 3 tuberculisés également par rate de cobaye, meurent le 15 mars 1886, soit vingt-trois jours après la deuxième inoculation.

Nécropsie. Mêmes symptômes que le premier lapin; mais le liquide épanché dans le tissu cellulaire est séro-purulent. En outre les plèvres, le péritoine et le péricarde sont remplis de ce même liquide séro-purulent.

Survie totale : un mois et vingt-cinq jours.

Lapin 4. Meurt le 15 mars 1886, et présente à la nécropsie identiquement les mêmes lésions que les lapins 2 et 3.

Survie totale : un mois et vingt-cinq jours.

Lapin 5. Meurt le 6 avril 1886.

Nécropsie. Ce lapin a l'air enflé au niveau de la région cervico-dorsale supérieure. En cet endroit, au point exact du lieu d'inoculation, siège une tumeur volumineuse, fluctuante, grosse comme une petite pomme, et pleine d'un liquide blanchâtre, séreux, tenant en suspension une petite quantité de grumeaux blancs caséeux. Le liquide exhale une odeur impossible à décrire.

La poche kystique du cou est formée d'une paroi propre, mince, lisse à l'intérieur, qui a l'aspect d'une séreuse, est parfaitement limitée et ne communique pas avec l'atmosphère cellulaire ambiante dont elle est séparée par une paroi de tissu conjonctif néo-formé.

Fait remarquable, il n'y a de ganglion hypertrophié nulle part. Les plans musculaires du cou et du dos sont séparés par du pus jaune, d'une odeur moins mauvaise que celle du produit contenu dans le kyste cervical. On trouve encore du pus dans les espaces intermusculaires de l'abdomen. Quant aux plans musculaires du bassin et du thorax, ils n'en présentent pas.

Il n'y a aucun tubercule sous aucune espèce de forme; le foie, la rate, le poumon n'en présentent pas. La rate est ramollie, mais sans diffluence, les poumons hyperhémiés, le foie un peu foncé. Les grandes séreuses sont plus humides qu'à l'ordinaire, mais ne contiennent pas de pus.

Survie : un mois et demi.

Lapin 6. Meurt le 29 juillet 1887.

C'est une lapine qui a mis bas neuf petits dans le courant d'avril 1886. Elle a présenté comme le lapin précédent une énorme tumeur au cou, qui s'est vidée sans laisser de traces. Plusieurs mois avant de mourir, elle a présenté un état de maigreur de plus en plus accentué.

Nécropsie. L'animal est très maigre, et en promenant la main sur le dos, par suite de l'atrophie presque complète des muscles des gouttières vertébrales, on sent une série de saillies accentuées formées par les apophyses épineuses et transverses. Pelage piqué et sec. — On ne trouve aucune trace d'induration à la partie supérieure du cou, lieu d'inoculation.

Les cavités pleurale, péricardique et péritonéale contiennent une sérosité transparente.

Les poumons ne sont ni crépitants ni indurés. Ils ont une couleur blanc rosé et ne présentent aucun piqueté tuberculeux. A leur hile, aucun ganglion. — Le cœur est un peu gros.

Le foie, notablement atrophié, n'a guère que le tiers du volume normal. Il est noir, ramolli, sans putrilage, et ne présente aucune tache blanchâtre ou d'un gris transparent, ni à la surface, ni à la profondeur.

La rate a la forme d'une petite languette ramollie longue de 3 centimètres.

Les reins sont de coloration bleu foncé. Leur tissu est plus mou qu'à l'ordinaire. Nous les plaçons dans l'alcool en vue d'un examen microscopique ultérieur.

L'estomac, petit, contient des aliments.

Survie : un an et cinq mois.

Série B.

Dix lapins.

Date d'inoculation, 29 mars 1886.—Matière bacillifère : grains de miliaire aiguë recueillis sur le poumon d'un homme dont l'autopsie a été faite quelques heures à peine après sa mort.

Lapin 1. Ne compte pas, a été *étranglé* par un chien du laboratoire.

Lapin 2. Meurt le 30 mai 1886. A été maltraité par le même chien, ce qui a pu hâter sa fin.

Nécropsie. Maigreur extrême. Aucune lésion tuberculeuse.

Survie : Deux mois.

Lapin 3. Sacrifié devant une commission de la Faculté de médecine de Bordeaux chargée d'examiner les travaux de M. le Dr Solles. Cet animal présentait au cou, au niveau de la plaie d'inoculation, d'ailleurs cicatrisée, un foyer caséeux, petit, dont la nature tuberculeuse ne fit aucun doute.

Lapin 4. Meurt le 16 octobre 1886.

Nécropsie. Maigreur extrême. Pas de noyau caséeux dans le tissu cellulaire, au cou, sous l'emplacement de l'inoculation.

Les séreuses pleurale et péricardique sont humides. Le péritoine contient deux cuillerées environ d'une sérosité claire.

Poumons roses, peu crépitants, sans indurations et surnageant dans l'eau. Ils sont cependant un peu mous, sans retour élastique et presque œdémateux. Aucun ganglion hypertrophié, ni près, ni loin du lieu d'inoculation.

Foie noir, petit et légèrement ramolli.

Reins congestionnés et mous.

Vessie pleine d'une urine louche que la chaleur éclaircit. Ni sucre, ni albumine.

Estomac plein d'aliments, chose surprenante, vu l'état d'extrême maigreur. En somme, nulle part de tubercules.

Survie : Six mois et demi.

Lapin 5. Meurt le 14 décembre 1886.

Nécropsie. Très maigre.

Léger épanchement pleural et péritonéal.

Les deux poumons, légèrement infiltrés, ne crépitent que fort peu. Base du poumon droit congestionnée. Aucune trace de tubercules. Rate saine.

Survie : Huit mois et demi.

Lapin 6. Meurt le 3 janvier 1887.

Nécropsie. Maigreur extrême. Pelage sec, terne, piqué, tombe en différents endroits, spécialement au cou. On ne trouve de tubercules dans aucun organe. Pas d'induration au niveau de la plaie d'inoculation, qui est parfaitement cicatrisée.

Les séreuses, plèvre, péritoine, péricarde, sont très humides.

Poumons roses, dépressibles, non crépitants, surnageant dans l'eau.

Foie noir, mou, plutôt petit que gros.

Reins flasques et pâles.

Vessie pleine d'urine contenant un dépôt. Ni sucre, ni albumine.

Survie : Neuf mois.

Lapin 7. Meurt le 23 janvier 1887.

Nécropsie. Maigreur excessive. Poil piqué. Pas d'abcès caséeux au lieu d'inoculation. Mais au milieu du paquet de l'intestin grêle, on trouve une tumeur développée pour ainsi dire dans un pli du mésentère, tumeur grosse comme une noix, allongée, étranglée en son milieu et pleine d'une pâte caséeuse, blanchâtre, d'une odeur piquante et désagréable. Il n'y a aucun ganglion mésentérique autour de cette tumeur. C'est la première fois que nous rencontrons une tumeur caséeuse si complètement isolée des autres manifestations tuberculeuses.

Poumons blanc rosé, non crépitants, franchement œdémateux, sans la moindre trace de tubercules.

Foie mou presque noir, mais de volume normal.

Rate étroite, un peu ramollie.

Reins un peu mous.

Vessie distendue par une urine ne contenant ni sucre ni albumine.

Estomac plein d'aliments.

Survie : Dix mois.

Lapin 8. Meurt le 14 février.

Nécropsie. Très maigre. Poil en désordre, terne et piqué. Il n'y a aucun ganglion induré, ni kyste caséeux. On ne trouve même rien au lieu d'inoculation ou dans le voisinage.

Poumons roses, mous, peu crépitants, sans trace de noyaux tuberculeux, ni à la vue, ni au toucher.

Les plèvres, le péritoine, le péricarde, sont brillants d'humidité.
Foie noir, sans noyaux ni taches à sa surface ou dans sa profondeur.
Rate petite, un peu foncée, sans piquetés ni indurations.
Reins mous, pâles.
Vessie distendue par une urine qui ne présente ni sucre ni albumine.
Estomac plein d'aliments.

Survie : Dix mois et demi.

Lapin 9. Meurt le 25 février 1887.

Nécropsie. Il est très maigre comme les précédents. La nécropsie est identique à celle du lapin 8.

Survie : Onze mois.

Lapin 10. Meurt le 6 avril 1887.

Nécropsie. Très maigre. Poil piqué. Aucun ganglion nulle part, pas plus au hile du poumon que dans le mésentère.

Cavité péritonéale humide dans ses parois.

Poumons sains, d'un blanc rosé, sans indurations, avec de la distension apparente des vésicules pulmonaires, par places disséminées.

Foie sain, bien qu'un peu gros, noir et mou.

Rate normale.

Reins un peu mous.

Survie : Un an et huit jours.

Série C.

Six lapins.

Date d'inoculation, 4 avril 1887. — Matière bacillifère : tubercules frais de rate de cobaye. — Les plaies d'inoculation de ces six lapins se sont parfaitement et très vite guéries.

Lapin 1. Meurt le 15 septembre 1886.

Nécropsie. Très maigre, sans lésions tuberculeuses ni adénites. Estomac plein d'aliments.

Survie : Cinq mois et demi.

Lapin 2. Meurt le 16 septembre 1886.

Nécropsie. Mêmes lésions que le précédent.

Survie : Cinq mois et demi.

Lapin 3. Sacrifié devant une commission choisie dans le sein de la Faculté de médecine de Bordeaux. Il présentait plusieurs petits kystes caséeux au lieu d'inoculation, et un début d'ensemencement tuberculeux très visible à l'une des extrémités de sa rate. Tous les autres organes étaient absolument sains.

Lapin 4. Meurt le 19 octobre 1886.

Nécropsie. Très maigre. Poil sec et piqué. La peau du cou, détachée du tissu conjonctif sous-cutané, ne présente même pas de petits noyaux caséeux. — Aucun ganglion, ni au lieu d'inoculation, ni aux plis articulaires, ni dans le mésentère.

Les cavités pleurale, péricardique et péritonéale, contiennent un peu de sérosité.

Poumons d'un blanc rosé uniforme, crépitants, sans la moindre trace d'induration.

Foie un peu foncé.

Rate saine et petite.

Vessie remplie d'une urine un peu louche qu'éclaircit la chaleur. Ni sucre ni albumine.

Estomac plein d'aliments.

Survie : Six mois.

Lapin 5. Meurt le 29 octobre 1886.

Nécropsie. Maigreur excessive. On sent toutes les saillies de l'ossature vertébrale. Poil terne, raide, tombé en quelques endroits. — Ce lapin, comme les précédents, n'exhale aucune mauvaise odeur. Au lieu d'inoculation au cou, il n'y a ni kyste caséeux ni grosseur quelconque. Aucun ganglion lymphatique hypertrophié, soit à la périphérie, soit aux plis articulaires, soit dans les grandes cavités splanchniques.

Poumons, foie, rate, reins, ne présentent aucune altération tuberculeuse. Les grands viscères sont plutôt atrophiés et légèrement ramollis.

Les cavités séreuses contiennent un peu de sérosité rosée.

Estomac distendu par les aliments.

Survie : Sept mois.

Lapin 6. Meurt le 11 mai 1887.

Nécropsie. Très maigre. Contrairement aux autres, il est phtisique. Son poumon gauche est creusé de cavernes dans presque toute sa hauteur. Ces nombreuses cavernes sont pleines de caséum ramolli, blanc jaunâtre, mêlé de sang. — Des cavernes plus petites et nombreuses, ont des parois anfrac-

tueuses et brunâtres. — L'autre poumon présente des points indurés et entièrement congestionnés.

Il n'y a rien au lieu d'inoculation. Chose bizarre, ce lapin n'a aucune adénite. C'est un adulte ne pesant que 1,200 grammes.

Survie : un an et un mois.

Série D.

Trois Lapins.

Date d'inoculation, 19 avril 1886. Matière bacillifère prise sur un cobaye tuberculeux et sacrifié à cet effet. Le premier lapin est inoculé avec un morceau de rate; le deuxième, avec du poumon, et le troisième, avec du ganglion sous-maxillaire hypertrophié et induré.

Lapin 1. Meurt le 26 septembre 1886. Avait maigri à vue d'œil depuis quelques semaines.

Nécropsie. Maigreur extrême. Pelage piqué et tombé par places. Il n'y a rien au lieu d'inoculation, pas même de petits foyers caséeux sous-cutanés. Aucune lésion tuberculeuse. Pas de ganglion hypertrophié et induré à la surface ou à la profondeur des organes.

Les cavités séreuses sont humides.

Les poumons, le foie, la rate, les reins, le mésentère, ne présentent rien d'anormal, sauf un peu de mollesse.

Vessie distendue par une urine sans sucre ni albumine.

Survie : cinq mois.

Lapin 2. Meurt le 16 octobre 1886.

Nécropsie. Grande maigreur. Poil en désordre et tombé par places. Graisse rare. On ne trouve pas de foyer caséeux au lieu d'inoculation. Il n'y a trace de tubercules en aucun point.

Le poumon, le mésentère, le foie, la rate, les reins, ne présentent rien d'anormal. Ces derniers organes sont mous, mais sans exagération.

L'estomac est plein d'aliments bien broyés.

Survie : six mois.

Lapin 3. Meurt le 21 octobre 1886.

Nécropsie. Ce lapin a le même pelage et la même maigreur que les précédents. Il n'y a pas trace de tubercules.

Les cavités péritonéale et pleurale contiennent de la sérosité en assez notable quantité.

Foie noir, petit et légèrement ramolli.

Rate molle, petite et d'un rose pâle.

Estomac plein d'aliments.

Survie : six mois.

Série E.

Un Lapin.

Date d'inoculation, 21 juin 1886. Matière bacillifère : rate tuberculeuse de cobaye en dessiccation depuis vingt-six jours dans un flacon contenant de la potasse.

Ce lapin meurt le 29 juillet 1887.

Nécropsie. Identiquement semblable aux précédentes. Pas la moindre trace d'induration au niveau du point d'inoculation. Aucun ganglion induré nulle part.

Petite quantité de sérosité dans les grandes cavités séreuses.

Poumons sains, d'un blanc rosé.

Foie noir, ramolli, beaucoup diminué de volume.

Reins foncés et ramollis.

Survie : Un an et un mois.

CHAPITRE II

MALADIE SOUS-AIGUË DÉVELOPPÉE CHEZ LE LAPIN PAR L'INOCULATION DE MATIÈRES TUBERCULEUSES

§ 1er.

Examen des cinq séries de lapins.

Les cinq séries de lapins dont nous venons de rapporter l'histoire, montrent, comme nous l'avancions au commencement du chapitre précédent, combien il est vrai de dire que cet animal n'est pas aussi « follement tuberculeux » qu'on l'a prétendu. Ces 26 lapins mis en œuvre, qu'il faut réduire à 25 par suite de la mort accidentelle du lapin 1, série B, ont présenté trois genres de lésions d'un ordre entièrement distinct : 4 avaient des lésions tuberculeuses ou probablement de cette nature; 5 sont morts de pyémie ou de pyosepticémie, et enfin 16, l'immense majorité, ont succombé aux progrès d'une affection particulière sur laquelle nous nous proposons de revenir longuement.

Nous passerons d'abord en revue les 4 lapins chez lesquels il a été constaté des lésions tuberculeuses. De ces faits ressortira la lenteur du processus tuberculeux chez ces animaux. — Le lapin 6, série C, inoculé par tubercules frais de rate de cobaye, est mort phtisique au bout de treize mois avec des

poumons indurés et creusés de cavernes. Cette survie, déjà assez considérable, est cependant peu de chose en comparaison d'un cas que nous relaterons à la fin du paragraphe, et dont, pour faire apprécier toute l'importance, nous avons distrait la relation des séries précédentes. — Le lapin 3, série C, sacrifié au sixième mois, présenta au lieu d'inoculation plusieurs kystes caséeux et un début d'ensemencement tuberculeux à l'extrémité de la rate. Tous les autres organes, parfaitement sains, permettent de supposer qu'il aurait pu vivre encore longtemps. — Quant au lapin 3, série B, inoculé par miliaire aiguë de l'homme, et sacrifié à trois mois et demi environ, il offrit comme unique lésion, au niveau de la plaie d'inoculation, un petit foyer caséeux de nature probablement tuberculeuse. — Enfin, le lapin 7, série B, mort au bout de dix mois, avait dans un pli du mésentère une tumeur grosse comme une noix, allongée, et pleine d'une matière caséeuse, d'une odeur piquante et désagréable. C'était, du reste, la seule lésion qu'il présentait, et son état de maigreur excessive, joint à la coloration foncée et au ramollissement de son foie, permettrait presque de le classer dans le dernier groupe des 16 lapins.

Ces productions caséeuses chez les lapins 3 et 7, série B, ne sont-elles pas de nature à éveiller l'idée d'un même ordre de lésions que celles déjà citées parmi les observations de Villemin, de Collin, de Chalvet, de Génaudet? Les ganglions mésentériques hypertrophiés, ramollis, pleins d'une substance caséeuse semi-liquide, blanc jaunâtre, la matière enkystée au lieu d'inoculation, dont ils font mention, à l'exclusion de toute autre lésion tuberculeuse, présentent l'analogie la plus frappante avec les deux cas que nous rapportons. Il y a évidemment dans toutes ces productions caséeuses dont la nature spécifique eût très probablement pu être établie soit

par l'examen microscopique, soit plutôt par l'inoculation au cobaye, des manifestations d'une tuberculose expérimentale dont l'évolution normale, gênée, déviée par un état particulier, par une modification inconnue de l'organisme de ces lapins, n'a abouti qu'à la formation de tuberculoses locales. En un mot, au lieu de ces lésions généralisées décrites par Villemin, il n'y a eu que des manifestations isolées que nous ne saurions mieux comparer qu'aux tuberculoses locales telles qu'arthrites, adénites, ostéites développées uniquement dans une partie de l'organisme humain. — Quant au lapin 7, série B, sa tumeur mésentérique ne nous paraît pas suffisante pour expliquer sa mort; il est plus probable qu'il a succombé à une affection concomitante ou intercurrente.

Terminons cet ordre de faits en relatant l'importante observation d'un lapin qui a survécu trois ans et trois mois à l'inoculation tuberculeuse.

Le 15 janvier 1884, M. le professeur agrégé Arnozan inoculait dans la chambre antérieure de l'œil, avec un fragment de lupus tuberculeux de la face, un lapin adulte dont il fit don à M. le Dr Solles. — Cet animal mourut le 5 avril 1887, après avoir présenté durant sa vie, en septembre 1886, au niveau du sacrum, une plaie due probablement à un traumatisme récent, et dont la cicatrisation se fit rapidement. Au début, l'œil inoculé a été pris d'une vive inflammation. La blessure de la cornée, ramollie et ulcérée, a permis l'évacuation des liquides de l'œil, qui a subi lentement la rétraction fibreuse.

Nécropsie. Poil lustré; animal gras et très lourd. Les cavités pleurale, péritonéale et péricardique ne contiennent aucun liquide. Cœur sain.

Les poumons présentent par places des indurations qui forment de larges taches blanches sous la plèvre, au nombre de cinq ou six pour chaque poumon. A chacune des taches

correspond une masse interne, volumineuse, de substance caséeuse plus ou moins dure; l'une d'elles, située à la partie médiane du poumon gauche, est ramollie et présente une cavité anfractueuse à son centre, ainsi que plusieurs cavernules. Le reste du poumon est dur et engoué. On ne trouve aucun ganglion bronchique soit dans l'épaisseur, soit au hile du poumon.

Foie volumineux, mais sans taches ni noyaux d'induration. — Rate petite et saine d'apparence. — Aucun ganglion à la base du foie. — Les reins sont normaux.

Estomac plein d'aliments.

Des préparations faites suivant la méthode d'Ehrlich avec le contenu des cavernes ont dénoté la présence de nombreux bacilles tuberculeux.

Telle a été la marche et la durée de la maladie d'inoculation.

Le processus tuberculeux a mis un temps considérable à évoluer, et ce dernier fait nous confirme, une fois de plus, dans l'opinion que nous avons avancée sur la réceptivité de l'organisme du lapin vis-à-vis du bacille de Koch. Nous ferons ressortir, plus loin, les considérations que nous avons tirées de l'histoire de cet animal relativement à la nature de la phtisie.

Les lapins que nous avons classés dans le second ordre, au nombre de 5, sont les lapins 1, 2, 3, 4, 5 de la série A, tous inoculés avec des fragments de poumon tuberculeux et en même temps putride. Ces animaux, morts au bout de vingt-trois jours environ, et dont les trois premiers avaient déjà été inoculés par tubercules de rate de cobaye, un mois auparavant, présentaient au cou des abcès caséeux enkystés. Le cinquième survécut. Il avait eu, au cou, une tumeur beaucoup plus volumineuse, fluctuante, pleine d'une sérosité contenant des grumeaux en suspension, et d'une odeur infecte, en tout semblable

à celle de l'expectoration et du poumon du malade auquel avait été empruntée la matière d'inoculation. Tous les autres lapins exhalaient du reste cette même odeur insupportable. — La deuxième inoculation a provoqué chez eux, dans la région cervicale, une sorte d'empâtement analogue à celui de l'érysipèle phlegmoneux. Tel a certainement été le point de départ de ces vastes épanchements séro-gélatineux chez le premier, séro-purulents chez les autres, qui distendaient les aréoles du tissu conjonctif sous-cutané, s'étendaient en nappe entre les plans musculaires du cou, du dos et de l'abdomen, et se trouvaient jusque dans les cavités pleurale, péricardique et péritonéale. Ajoutons qu'il n'existait aucun ganglion hypertrophié ou induré, aucune trace de tubercules dans les poumons, le foie ou la rate.

L'ensemble de ces lésions nous autorise à penser que ces lapins ont succombé à la pyémie. — Koch, par l'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané de lapins, d'un liquide qu'il a obtenu en faisant macérer dans l'eau distillée un morceau de peau d'une souris morte de septicémie, a provoqué chez ces animaux une pyémie expérimentale caractérisée à l'autopsie par une infiltration purulente du tissu conjonctif du dos, s'étendant en surface jusqu'à la ligne blanche de l'abdomen, en profondeur jusqu'au péritoine. La séreuse était enflammée et contenait des pseudo-membranes fibrineuses dans une sérosité trouble. — Dans tous les cas, ci-dessus relatés, il y a eu un processus identique à celui développé à plusieurs reprises par Koch. La pénétration dans l'organisme de ces lapins de fragments tuberculeux que se disputaient plusieurs sortes de micro-organismes, tels que : *Bacterium tetragenus,* diverses espèces de staphylococcus pyogènes, bacilles saprogènes de Rosenbach, *Bacterium termo*, etc., a développé chez eux une maladie infectieuse générale caracté-

risée anatomiquement par la formation de nappes purulentes, d'abcès métastatiques dus à l'absorption et au transfert de micro-organismes apportés avec la matière d'inoculation.

Enfin, nous arrivons au troisième ordre, le plus nombreux, principal objet de notre travail, aux 16 lapins qui ont succombé dans des conditions tout à fait spéciales. Ce sont les lapin 6, série A; lapins 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, série B; lapins 1, 2, 4, 5, série C; lapins 1, 2, 3, série D; lapin 1, série E, morts après avoir présenté une survie moyenne de neuf mois à l'inoculation par matières tuberculeuses provenant soit de l'homme, soit du cobaye; ces animaux ont tous offert, à la nécropsie, des lésions d'ensemble généralement identiques. Cependant, fait *dominant* et *invariable,* nous avons constaté, dans tous les cas, un pelage piqué, tombé par places, une maigreur excessive qui les réduisait à un état vraiment squelettique, une absence à peu près complète du tissu adipeux, et un foie ramolli, de couleur noirâtre et le plus souvent atrophié. La rate et les reins étaient également ramollis et un peu foncés. Les cavités pleurale, péricardique et péritonéale contenaient une petite quantité de sérosité transparente. Du côté des urines, rien à noter; l'analyse n'a décelé ni sucre ni albumine. Enfin, l'estomac a toujours été trouvé rempli d'aliments. — Jamais, chez ces lapins, et ceci est un *caractère constant,* nous n'avons trouvé la moindre manifestation tuberculeuse; ni kyste caséeux, ni grosseur quelconque au lieu d'inoculation au cou, pas plus que des ganglions lymphatiques hypertrophiés soit à la périphérie, soit aux plis articulaires, soit encore dans les grandes cavités splanchniques.

En somme, ces lapins ont tous présenté la plus grande ressemblance dans les faits morbides auxquels ils ont succombé.

Ici, c'est donc une affection sous-aiguë, chronique, qui s'est développée dans leur organisme, affection à évolution

progressive, peu variable en durée, et dont l'origine doit être attribuée à la matière d'inoculation. S'il n'en était pas ainsi, il faudrait admettre que ces 16 lapins sont devenus malades par l'air, par la nourriture, par l'influence du milieu, hypothèses inadmissibles, puisque dans les mêmes cages, dans le même local, avec les mêmes soins généraux, le même air, d'autres lapins sains, non inoculés, n'ont contracté aucune maladie et se sont toujours bien portés. Il n'est guère raisonnable, non plus, de croire qu'ils aient été frappés par une épidémie atteignant une seule catégorie d'animaux à l'exclusion des autres. Aussi accepterons-nous, d'ores et déjà, la réalité de ce fait, que la maladie à laquelle ces lapins ont succombé, est due à la matière bacillifère mise en œuvre, et qu'à l'inoculation seule peut être attribuée le développement de cette affection à marche invariable dont nous allons chercher à élucider la nature.

§ 2.

Conditions d'inoculation. Maladies expérimentales développées chez les lapins.

On sait aujourd'hui que les différents produits de la tuberculose, quelle qu'en soit la forme, sont tous phtisiogènes, puisqu'ils contiennent le bacille, agent qui est la virulence même et sans lequel toute tentative d'inoculation serait vaine. Les matières bacillifères auxquelles nous avons eu recours dans nos expériences sur le dernier ordre des 16 lapins, ont été prises à deux sources entièrement différentes et n'en ont pas moins produit les mêmes résultats. Ce sont : 1° pour la série B, des granulations miliaires recueillies sur le poumon d'un sujet dont l'autopsie a été faite quelques heures à peine

après le décès afin d'éviter la putréfaction, et 2° pour les séries C et D des fragments tuberculeux d'une irréprochable fraîcheur, empruntés à la rate, aux poumons, aux ganglions sous-maxillaires de cobayes sacrifiés dans ce but au moment de l'opération.

« Plusieurs conditions, dit le professeur G. Sée *(Phtisie bacillaire des poumons,* 1884), sont nécessaires, indispensables pour le succès de l'opération. C'est pour les avoir méconnues ou négligées à dessein, qu'on a si longtemps abouti à des déceptions multiples, à des suspicions injustifiables. 1° Les matières à inoculer doivent être non seulement tuberculeuses, mais bacillifères et indemnes de tout microphyte septique; 2° l'animal mis en expérience ne doit pas être réfractaire à la tuberculose; 3° l'inoculation doit être pratiquée sur des organes ou tissus qui ne soient pas trop inflammables ». Plus loin, il ajoute : « Les matières putrides donnent lieu, ou bien à une septicémie putride, ou bien ne produisent rien. Les précautions que Villemin recommandait à cet égard, sans pouvoir les justifier, ont une raison d'être tirée de la biologie des microphytes. Nous avons appris deux faits considérables: au contact des matières en putréfaction, les microbes bacillaires perdent souvent leur pouvoir virulent, c'est ce qui explique l'insuccès des inoculations par les matières mixtes; d'une autre part les injections de matières putrides tuent les animaux par septicémie et font échouer la tuberculose ».

Comment comprendre ces assertions et jusqu'à quel point les accepter? Disons d'abord qu'entre les trois voies d'inoculation, par la chambre antérieure de l'œil, par le péritoine ou par le tissu cellulaire sous-cutané, nous avons uniquement choisi cette dernière, et qu'au moment d'être introduites sous la peau des lapins, les matières bacillifères ont été rapidement flambées afin d'éviter l'introduction de tout germe accessoire.

Et maintenant, revenons aux inoculations soi-disant infructueuses attribuées à un état putride des matières employées. — Il est certain, comme l'a dit Robin, que la putréfaction, la putridité détruisent ou modifient beaucoup les caractères de la virulence, et qu'arrivée à un certain degré, la putridité annihile les propriétés spécifiques de plusieurs virus. En est-il de même vis-à-vis de la tuberculose? Existe-t-il un antagonisme réel entre les bacilles tuberculeux et les bactéries de la putréfaction? Falk (Berlin, *Klin. Wochenschrift,* 1883, n° 50) admet, d'après des travaux récents, que la putréfaction diminue le degré de la virulence tuberculeuse bacillaire. L'inoculation des matières tuberculeuses putréfiées produirait une tuberculose locale. Au contraire, l'inoculation de ces derniers produits raviverait la virulence et aboutirait à la tuberculose généralisée. De même Baumgarten (*Centralblatt*, 1884, n° 2), dans de nouvelles expériences, fait putréfier un liquide riche en bacilles tuberculeux et dont la virulence à l'état frais a été incontestablement établie. Dès lors, ce liquide modifié ne produit plus que des lésions insignifiantes, et cependant le bacille a conservé ses caractères morphologiques et chimiques.

Schill et Fischer, au contraire (*Mémoire sur la désinfection des crachats de phtisiques* 1883), soutiennent, et Küssner confirme le fait, que les crachats en putréfaction depuis plusieurs semaines conservent leurs propriétés morbigènes. C'est ainsi que des crachats soumis à la putréfaction ont gardé leur puissance virulente au quarante-troisième jour, malgré la présence de nombreuses bactéries de la putréfaction, et que leur inoculation à des cobayes les a rendus tuberculeux.

La question de l'action réciproque des bacilles tuberculeux et des micro-organismes de la putréfaction n'est donc pas résolue. G. Sée *(Pht. bacillaire)* conclut d'expériences dans lesquelles l'injection d'un mélange de pus putréfié et de

liquide contenant des bacilles frais a produit la tuberculose; que ce n'est qu'à la longue, seulement après un contact prolongé avec les substances en putréfaction, que les bacilles perdent leur pouvoir phtisiogène.

Aussi, quelle que soit la façon d'envisager l'inoculation des 16 lapins mis en cause, sommes-nous forcés, pour expliquer leur mort, de repousser l'idée d'une introduction de germes putrides. En effet, admettons un moment que, par suite du développement parfois très rapide de la putréfaction, les matières bacillifères employées dans la série B aient été modifiées par la putridité. Il eût fallu, d'après l'hypothèse de G. Sée, un contact autrement plus prolongé des matières tuberculeuses et des bactéries de la putréfaction pour atténuer les bacilles et annihiler leur pouvoir infectant. Et, du reste, l'injection de matières putrides amène rapidement la mort, ce qui n'a pas été ici le cas. Enfin et surtout, comment expliquer, dans cet ordre d'idées, que des inoculations faites avec des matières d'une irréprochable fraîcheur aient produit chez les 7 lapins des séries C et D des phénomènes identiquement semblables à ceux observés chez les 8 lapins de la série B? Disons-le encore, il est inadmissible de mettre sur le compte de la putréfaction franche les faits que nous avons observés; et parmi les diverses maladies expérimentales dues à l'inoculation de matières putrides, il n'en est pas une seule qui se rapproche de la maladie particulière à laquelle 16 lapins sur 26 ont succombé dans un espace de temps à peu près constant.

C'est ainsi que Coze et Feltz, Davaine, ont provoqué des maladies générales infectieuses chez les lapins en leur inoculant sous la peau des liquides septiques, des matières en putréfaction dont la virulence, supposaient-ils, devenait de plus en plus grande par ces inoculations en série; erreur due,

ainsi que l'a démontré Koch, à ce que ces auteurs ne connaissaient pas la dose pathogène minimum des virus qu'ils mettaient en œuvre. Clémenthi, Béhier, Liouville, Collin, ont obtenu les mêmes résultats. Klebs, également, a produit des septicémies expérimentales à marche rapide par l'inoculation des organismes, qu'il a isolés au moyen de sa méthode des cultures fractionnées. Koch (*Wundinfections krankheiten,* 1876) a déterminé par l'injection de liquides putrides, d'une infusion de viande, de sang putréfiés, une série de maladies infectieuses, pyémiques, septicémiques, gangréneuses, évoluant en très peu de temps, et entre autres ce qu'il désigne sous le nom de *septicémie expérimentale du lapin.* Cette affection, décrite dans Cornil et Babés *(Les Bactéries),* est remarquable par l'absence d'abcès. « Koch a observé d'abord deux fois cette lésion à la suite d'une injection avec une infusion de viande putréfiée sous la peau du dos d'un lapin. Il se produisit un phlegmon putride très étendu, et l'animal mourut trois jours et demi après l'injection. Il y avait des bactéries dans l'abcès et dans l'œdème périphérique, un petit nombre de bactéries dans le sang, dans la rate, et en particulier dans les papilles du rein. Il injecta deux gouttes de l'œdème périphérique de l'abcès sous la peau du dos d'un autre lapin qui mourut vingt-quatre heures après. L'autopsie révéla un peu d'œdème au point d'inoculation, des ecchymoses de la peau et des muscles des cuisses. Les organes parurent normaux, sauf des ecchymoses de la surface du péritoine, du poumon, et une tuméfaction de la rate. Le liquide œdémateux montrait un assez grand nombre de micro-organismes ovoïdes assez volumineux, Quelques veines étaient remplies de bactéries mesurant en longueur 0μ,8 à 1μ, etc. »

Enfin, Duclaux (*Ferments et maladies,* 1882) décrit ainsi les lésions de la septicémie : « En ouvrant le corps d'un animal

mort septique, on constate, en général, de grands désordres. Tous les muscles, surtout ceux de l'abdomen et des membres, sont le siège de l'inflammation la plus vive. La rate est normale, mais diffluente; le foie et le poumon sont décolorés. Ce qui frappe surtout, c'est l'état emphysémateux du tissu conjonctif. » « Le liquide musculaire, la sérosité qui remplit l'abdomen, montre des vibrions mobiles, quelquefois très allongés, quelquefois très courts. » C'est le vibrion septique isolé par Pasteur, Joubert et Chamberland, vibrion qui produit la mort chez les animaux auxquels il est inoculé.

Rien de tout cela, tant au point de vue du genre de lésions que de la rapidité d'évolution, ne se rapproche des phénomènes morbides observés chez nos lapins. Parmi les nombreuses affections générales à type défini provoquées chez les animaux par des liquides en putréfaction ou par diverses autres substances contenant des bactéries, affections dont nous avons rapporté quelques exemples, il n'en est aucune présentant de la ressemblance avec cette maladie dont nous cherchons à préciser la nature. C'est bien à une affection spéciale, identique à elle-même dans tous ces cas, qu'ont succombé les 16 lapins. Très vraisemblablement, les prétendus insuccès d'inoculation dont parle G. Sée, dus à un état soi-disant putride des matières inoculées, ainsi que les tentatives infructueuses de tuberculisation relevées dans les expériences de Villemin, Collin, etc., proviennent, selon nous, de la hâte avec laquelle on a sacrifié les animaux mis en expérience. Si on les avait laissés vivre un certain temps, on eût assisté à l'évolution des phénomènes que nous avons constatés un grand nombre de fois; on eût, en un mot, reconnu, là, un processus invariable aboutissant toujours à la mort dans un temps plus ou moins long.

Nous sommes en droit de conclure, d'après les considéra-

tions précédentes, que tous les lapins du dernier ordre ont succombé à une maladie générale infectieuse de nature septique et à marche lente. Ils n'ont, en effet, présenté à l'autopsie ni pus ni métastases, comme dans cet empoisonnement général de l'organisme de nature pyémique, où l'on trouve du pus au lieu primitivement inoculé et dans les inflammations secondaires métastatiques. Ils ont succombé à une sorte de virulence à évolution lente, chronique; à une septicémie pure, franche, sans pyémie, cliniquement, très voisine sinon identique, à part la lenteur de l'évolution et l'état de maigreur extrême, à l'infection putride, à l'érysipèle, à l'infection puerpérale qui tuent l'homme ou la femme sans formation d'abcès et avec une marche aiguë.

Cette maladie expérimentale, à laquelle nous donnerons le nom de septicémie chronique, eu égard à son mode d'évolution, n'a pu se développer dans l'organisme des lapins, ainsi que nous l'avons dit plus haut, que grâce à l'inoculation des matières bacillifères. Faut-il admettre, malgré tout le soin mis à flamber ces matières au moment de l'opération, que nous ayons introduit en même temps des bactéries accidentelles empruntées au milieu ambiant? La chose n'est guère admissible, et, du reste, les bactéries de l'air, inoculées après culture à des animaux, n'ont donné à Miquel que des résultats négatifs : il n'a pas encore été possible de reproduire chez les animaux des affections contagieuses par l'introduction de ces micro-organismes, à moins que les procédés employés pour recueillir et multiplier ces schizophytes ne détruisent leur pouvoir virulent. Cependant, cette septicémie chronique, semblable en cela aux autres affections septicémiques, doit être attribuée à des bactéries, vivant soit répandues dans le sang de ces lapins, soit cantonnées dans des points déterminés de leur organisme, où elles produisent un poison septique, de

la sepsine, des alcaloïdes, des ptomaïnes qui se répandent ensuite dans la circulation et déterminent un véritable empoisonnement progressif. C'est donc en voulant produire une tuberculose expérimentale, que nous avons inoculé des bactéries d'une autre nature, vivant côte à côte dans les matières bacillaires d'origine diverse auxquelles nous avons emprunté la substance d'inoculation.

Bref, cette septicémie chronique a pénétré dans l'organisme des 16 lapins en même temps que le virus tuberculeux. Elle a dominé la tuberculose, s'est substituée à elle, et en a modifié l'évolution au point de l'annuler. Ces deux virulences sont contemporaines, mais le lapin est évidemment un terrain plus favorable à la septicémie qu'à la tuberculose. En présence de ces deux virulences, dans le plus grand nombre des cas, il cultive de préférence, et cela d'une façon exclusive, la septicémie chronique. Le cobaye au contraire, comme nous l'avons établi en relatant les résultats de nombreuses expériences, présente une réceptivité toute spéciale vis-à-vis du bacille tuberculeux qui se développe dans son organisme avec une singulière facilité. Peut-être, chez lui, la marche rapidement envahissante de la tuberculose, n'est-elle pas incompatible avec un faible développement de la virulence septicémique ; mais, en tout cas, le virus septique n'arrive pas à produire dans ces conditions de lésions manifestes. L'infection tuberculeuse domine tout; tandis que chez le lapin la septicémie se développe exclusivement, s'empare de tout le champ de culture mis à sa portée et ne supporte pas à côté d'elle la moindre prolifération bacillaire. C'est ce qui explique pourquoi, par exemple, les lapins de la série B, inoculés avec des fragments de miliaire aiguë recueillis sur un poumon humain, ont succombé à la septicémie chronique, alors que des cobayes inoculés simultanément avec la même

matière et par le même procédé sont morts franchement tuberculeux.

Ces faits d'une électivité particulière de deux virulences pour des organismes différents ne sont pas nouveaux. « Les expériences pratiquées sur les animaux (Cornil et Babès, *Bactéries*) nous donnent de curieux exemples d'immunité. Ainsi, en injectant un mélange de bactéries dans le tissu cellulaire de tel animal, l'une d'elles se développe seule, et les autres restent infertiles. Le même mélange injecté chez un animal d'une autre espèce détermine la multiplication d'une autre bactérie et une maladie différente de la première. La septicémie de la souris, produite artificiellement par Koch chez les souris des maisons, ne se reproduit pas chez les souris des champs, ni chez les rats. » Les souris prennent le charbon, et non les rats. D'autres fois, au contraire, l'organisme humain en donne de nombreux exemples, la coexistence de deux virulences est un fait possible, l'antagonisme n'existe plus. Des maladies infectieuses telles que variole, rougeole, scarlatine, etc., évoluent chez des syphilitiques, des tuberculeux, et les virus peuvent se développer simultanément sans paraître se gêner ou s'influencer le moins du monde.

Il reste maintenant à étudier les micro-organismes producteurs de cette septicémie chronique. Nous avons déjà fait pressentir leur existence. Des recherches multiples nous ont effectivement montré d'une façon constante dans la sérosité des grandes cavités splanchniques et dans le liquide sanguin de ces lapins septiques la présence de bactéries que nous avons cultivées avec succès.

§ 3.

Bactéries de la septicémie chronique du lapin.

Nous allons décrire le micro-organisme spécial de la septicémie chronique des lapins dont nous avons examiné et cultivé le sang ou les liquides des cavités séreuses. Avant, nous tenons à dire les procédés rigoureux des ensemencements et des cultures employés surtout vis-à-vis des 8 lapins de la dernière catégorie dont il s'agit en ce moment.

Les liquides à examiner ou destinés à l'ensemencement étaient recueillis directement soit au moyen de pipettes stérilisées, soit par ponction avec un trocart capillaire, long et mince, adapté à une seringue de Pravaz, lavée et flambée au préalable, qu'on introduisait ensuite dans les tubes à culture entre le verre et le tampon de coton. Les pipettes fermées à la lampe à leur extrémité capillaire et bouchées à l'autre bout avec de l'ouate fine, étaient passées ainsi que tous les tubes à culture dans un chauffoir à la température de 150° centigrades.

Quant aux milieux de culture dont nous avons usé, ce sont : la gélatine-peptone, l'agar au bouillon et le sérum de sang.

Nous avons fait un grand nombre de cultures. Leur aspect toujours identique n'offre rien de très caractéristique. Placées dans un thermostat maintenu à une température uniforme de 36 à 37° centigrades par une lampe à gaz en rapport avec un régulateur à mercure, les cultures ont toujours commencé à se développer dès le second jour. Ainsi, dans la gélatine-peptone, le lendemain de l'ensemencement, apparaît à la partie supérieure du milieu nutritif un nuage jaunâtre qui s'étend de plus en plus, arrive jusqu'au fond du tube vers le

cinquième jour, y forme bientôt un dépôt et continue néanmoins à exister à la partie supérieure. La culture ne dégage aucune odeur, mais la gélatine-peptone est liquéfiée comme dans les cultures du *Staphylococcus aureus*. — Dans l'agar au bouillon, les colonies de bactéries s'étendent très peu en profondeur; elles ne se développent guère qu'en surface sous forme d'une pellicule blanc grisâtre, et à la partie supérieure entre le verre et l'agar. Enfin, dans le sérum de sang, les cultures ne se développent absolument qu'en surface sous forme de petites taches blanchâtres et arrondies n'arrivant pas à recouvrir toute la surface du sérum. A plusieurs reprises, par des ensemencements successifs, nous avons obtenu des séries de cultures en tout semblables aux premières.

Nous avons exclusivement employé la méthode de Gram. La culture étendue et séchée est mise au bain colorant de violet de gentiane pendant cinq minutes. Elle est soumise rapidement au bain iodo-potassique ou liqueur de Gram, puis lavée, déshydratée, éclaircie et montée sur baume de Canada.

C'est à partir du lapin 5, série C (mort 19 octobre 1886), que nous avons cherché s'il n'existe pas de micro-organismes particuliers chez les lapins morts septiques. Le sang de la veine cave inférieure est examiné; il ne présente ni bacilles ni microcoques. Au contraire, le liquide des séreuses contient des bactéries dont la culture réussit.

Lapin 3, série D (mort 21 octobre 1886). La culture de la sérosité pleurale décèle après coloration la présence de microcoques et de diplocoques.

Lapin 5, série C (mort 29 octobre 1886). Le sang de la veine cave inférieure ne contient pas de bactéries, ou s'il en existe, elles doivent être très rares. L'urine a quelques microcoques et diplocoques, de même que le liquide pleural et périto-

néal. La culture de ces liquides dans l'agar-agar, dans la gélatine-peptone ou dans le sérum à 37°, réussit parfaitement.

Lapin 5, série B (mort 14 décembre 1886). Le liquide péritonéal donne des cultures dans la gélatine-peptone.

Lapin 7, série B (mort 23 janvier 1887). Le sang de la veine cave inférieure et le liquide péritonéal servent à faire dans la gélatine-peptone quatre cultures qui reproduisent des cocci isolés et géminés.

Lapin 8, série B (mort 14 février 1887). Le sang de la veine cave inférieure reproduit dans la gélatine-peptone les organismes décrits plus haut.

Lapin 10, série B (mort 6 avril 1887). Un tube d'agar ensemencé avec la sérosité péritonéale de ce lapin reproduit les organismes déjà cités, et qu'on trouve aussi dans son liquide sanguin.

Enfin, nous voici au lapin 6, série A (mort le 29 juillet 1887). Depuis longtemps déjà cet animal était très maigre. Un mois avant qu'il ne succombât, le 28 juin, nous avons recueilli chez lui, par ponction, dans la grosse veine de la base de l'oreille avec un trocart mince et stérilisé, quelques gouttes de sang qui ont servi à ensemencer plusieurs tubes de gélatine-peptone. Ces cultures, dès le second jour, donnaient des micro-organismes entièrement semblables à ceux trouvés chez les autres lapins morts septiques. Ce sont deux préparations de ces cultures particulièrement nettes que nous reproduisons sur une planche à la fin de notre travail.

La planche I (Vérick, ocul. I, object. 8) représente une culture du *Streptococcus erysipelatus* dont les éléments, à part leur dimension moindre, se rapprochent un peu par leur disposition en chaînette des chapelets de bactéries de la septicémie chronique du lapin.

Les planches II et III reproduisent ces micro-organismes

que nous avons constamment trouvés chez les lapins morts septiques. On voit des microcoques et des diplocoques. Les éléments des diplocoques se touchent par une assez large surface, staphylocoques. Le rassemblement de ces cocci géminés, les hasards de leur réunion, leur donnent cet aspect de chaînettes anguleuses, se rapprochant vaguement, malgré les variations de grosseur de leurs éléments, des streptococci de l'érysipèle. Mais à un plus fort grossissement, les diplocoques qui les forment ne sont point disposés en chaînes continues; chaque élément étant séparé de l'élément voisin. Leurs dimensions varient entre $0\mu,3$ et $0\mu,6$: ils retiennent avec beaucoup de puissance le violet de gentiane.

Ce qui domine surtout dans les cultures, ce sont les diplocoques. Il est même probable que les microcoques des préparations sont des diplocoques vus par une de leurs extrémités; et ceci est démontré par les dessins obliques que l'on aperçoit sur les préparations, intermédiaires entre les microcoques et les diplocoques inclinés.

La culture dont nous reproduisons les éléments, a été injectée le 5 juillet 1887, à la dose d'une demi-seringue de Pravaz, à deux cobayes dans la région cervicale. Le lendemain, un de ces cobayes est trouvé mort. Rien de caractéristique à l'autopsie en fait de lésions, à part une infiltration sanguine dans le tissu cellulaire sous-cutané, infiltration limitée au lieu d'inoculation. Une culture dans la gélatine-peptone est faite avec du sang recueilli directement par aspiration dans l'oreillette droite de ce cobaye. Elle se développe rapidement, et plusieurs préparations du liquide fertilisé montrent en abondance les micro-organismes déjà constatés très souvent.

Vers le 15 juillet, le deuxième cobaye mis en œuvre, présente au lieu d'inoculation un kyste nettement délimité. Assez

malade le 24 juillet, cet animal est trouvé mort deux jours après. A l'autopsie, il paraît maigre. Rien aux poumons, au foie ou à la rate. Un peu d'épanchement séreux dans le péritoine et dans le péricarde, ne révélant rien à l'examen microscopique. Enfin, l'abcès enkysté du cou, gros comme une noisette, contient une matière blanc jaunâtre composée de nombreux globules de pus.

Ce microphyte de la septicémie chronique du lapin n'est pas détruit par la dessiccation. Le lapin 1, série E, inoculé par rate de cobaye desséchée, est mort septique.

De même, pour expliquer que l'inoculation au lapin de tubercules du poumon humain ou de fragments de rate tuberculeuse fraîche de cobaye, avait produit le même résultat, nous devons admettre que chez le cobaye ce virus existe à l'état de sommeil. Il y a là un état latent analogue à celui sur lequel Verneuil a appelé l'attention dans la diathèse syphilitique, dont les manifestations sont parfois réveillées par un traumatisme quelconque.

Quelle est donc au juste la nature de ce micro-organisme que nous avons constamment trouvé chez nos lapins morts septiques? Mérite-t-il réellement le nom de bactérie de la septicémie chronique du lapin? Produit-il toujours et uniquement cette maladie? Nous n'oserions l'affirmer. Nous constatons seulement que nous l'avons toujours décelé soit par des cultures, soit par un simple examen microscopique. Il n'a pas de caractères bien accentués qui permettent de le différencier nettement d'autres bactéries. Il a certaines analogies avec les microcoques de la septicémie consécutive au charbon développée par Charrin chez le lapin, ainsi qu'avec les diplocoques de la septicémie du lapin (Koch). Du reste, comme disent Cornil et Babès *(Bactéries)* : « Les formes des bactéries ne sont pas constantes, invariables; » « les bactéries d'une même

espèce peuvent présenter des dimensions très différentes, variant du simple au double, par exemple, de telle sorte qu'on a pu décrire des espèces différentes en se basant sur ces variations de leur diamètre, qui n'ont en réalité aucune valeur. »

Les cultures avec le sang des lapins morts et même du lapin vivant 6, série A, ont toujours réussi. Nous avons également trouvé l'organisme en question, mais en petit nombre, dans le liquide des séreuses. Aussi, en concluons-nous que cette bactérie, très certainement septique, détermine la production de substances toxiques qui entrent pour une grande part dans les phénomènes observés. Les 16 lapins ont succombé à autre chose qu'à l'oblitération de la circulation dans un organe essentiel à la vie. Nulle part il n'y avait trace d'infarctus. Cette bactérie ne s'arrête pas dans un point quelconque du territoire vasculaire. Elle ne forme pas de thrombose, semblable en cela au microbe de la septicémie expérimentale du lapin (Koch). Elle n'a aucune tendance à déterminer la coagulation du sang ou des embolies métastatiques.

Bref, ces lapins ont dû succomber à un empoisonnement lent se traduisant par un amaigrissement progressif. C'est à des alcaloïdes vénéneux, appelés aujourd'hui ptomaïnes, et entrevus par Selmi dans les cadavres, par Gautier dans les produits de la fermentation bactérienne des albuminoïdes, que nous paraît devoir être attribuée la mort de ces animaux. Brieger a démontré l'existence d'une base toxique dans les cultures du bacille d'Eberth sur la peptone. Il a également isolé une ptomaïne spéciale dans des cultures pures très abondantes de streptococcus sur le jus de viande. (Brieger : *Ueber Ptomaïne*, Berlin, Hirschwald, 1885. — *Weitere Untersuchungen ueber Ptomaïne*, Hirschwald, 1885.)

Quant à l'annulation de la virulence tuberculeuse en corrélation avec le développement d'un état septicémique chez le lapin, nous voyons là, outre l'action chimique, un conflit de bactéries, un résultat de la lutte pour l'existence qui s'établit entre elles. Il y a dans ce fait un ordre de phénomènes du même genre que ceux observés par Pasteur et Raulin dans leurs expériences bien connues sur la concurrence vitale entre les mucédinées et les bactéries.

La sanction de notre travail eût été la recherche chez l'homme de ce micro-organisme. Dans le milieu que lui offre l'organisme humain, est-il surtout dans le sang, ou bien reste-t-il cantonné dans les tubercules ou à leur voisinage? Le temps nous a manqué pour porter nos études sur ce côté si intéressant de la question, et nous avons dû nous borner à des recherches purement expérimentales sur le lapin et sur le cobaye.

CHAPITRE III

NATURE DE LA PHTISIE

§ 1er.

Évolution de la phtisie. Son caractère infectieux mixte.

L'ensemble des observations et expériences auxquelles nous nous sommes livré et dont la relation et la discussion tiennent une place un peu large, nous amène à considérer la phtisie pulmonaire, dans l'immense majorité des cas, non plus seulement comme une maladie virulente, contagieuse et inoculable, mais aussi et surtout comme un état infectieux mixte. Ainsi se trouve confirmée cette opinion de Cornil et Babès. « Dans un grand nombre de cas, disent-ils (*Bactéries,* 2e édit., p. 744), nos recherches nous ont convaincus que le bacille de la tuberculose est accompagné d'autres microbes pathogènes; nous avons relaté des cas où il s'agit du *Bacterium tetragenus*, du staphylococcus du pus, d'un bacille pathogène, des bactéries de la pneumonie, etc. »

Mais expliquons-nous. Loin de nous l'idée de vouloir, en quoi que ce soit, dénier au bacille de Koch sa spécificité, son pouvoir absolument démontrés. Là n'est pas la question. Ce fait reste au-dessus de toute discussion. Nous prétendons, uniquement, que dans l'application rigoureuse et étroite d'une idée juste, on est allé trop loin, et que partant d'un principe vrai, on s'est égaré en cherchant à trop simplifier et à trop unifier le caractère de la phtisie. En d'autres termes, à force

de ne voir dans la phtisie que le bacille, facteur essentiel et primordial de tout le mal, on a négligé de faire entrer en ligne de compte l'existence possible d'éléments accessoires, modifiant la marche de la maladie et expliquant les types multiples à évolution si différente, dont la clinique enregistre journellement de nombreux exemples. On s'est contenté, suivant les circonstances, des mots assez vagues de prédisposition, de réceptivité plus ou moins grande, d'organisme affaibli, et on a attribué à ces états seuls la diversité des manifestations d'une maladie souvent si variable en durée.

Les hasards de l'expérimentation nous ont amené à soupçonner, puis à trouver dans l'organisme du lapin inoculé avec des tubercules humains, un milieu de culture surtout favorable, non pas au développement du bacille de la tuberculose, mais à la prolifération des micro-organismes producteurs de cette maladie expérimentale à laquelle nous avons donné le nom de *septicémie chronique du lapin*. Nous avons ainsi, outre la virulence tuberculeuse, si bien cultivée par le cobaye, mis en évidence l'existence d'une deuxième virulence dans le poumon humain; nous avons, en un mot, démontré la coexistence chez l'homme de deux germes infectieux se développant simultanément sans se gêner le moins du monde. Nous dirons même plus : loin de se gêner dans leur vie côte à côte chez l'homme, ces deux virulences, par leur alliance, activent l'évolution de la maladie et en aggravent les symptômes.

La phtisie pulmonaire, avancions-nous, il n'y a qu'un instant, est, le plus souvent, une maladie de nature complexe. Elle n'est pas due au développement seul du bacille de Koch. A côté de cet élément, au milieu du processus tuberculeux, se multiplient les micro-organismes qu'isole et cultive si bien le lapin inoculé avec des tubercules empruntés au poumon humain. Peut-être même des bactéries autres que celles de la

septicémie chronique coexistent-elles, modifiant et accélérant dans certains cas la marche de l'affection. Nous l'ignorons. En tout cas, l'existence de cette virulence septicémique capable de produire chez le lapin une infection septique caractéristique, suffit à expliquer bien des choses.

En effet, il est permis, croyons-nous, d'établir un parallèle, quant au mécanisme de production, entre les phénomènes accompagnant l'infection putride à marche lente et ceux marquant l'évolution de la phtisie. Là, comme dans l'infection urineuse à marche subaigüe et chronique, on observe cet état que Jeannel (*Encyclop. internationale de méd.*, t. I, p. 381, 1883) qualifie de *septicémie chronique* (ne pas confondre), et il entend par là l'ensemble des phénomènes fébriles et nerveux qui succèdent à l'intoxication par des substances septiques. — Dans l'infection putride tous les accidents, tels que frissons, fièvre, sueurs, dévoiement, amaigrissement, marasme, sont attribués, aujourd'hui, à un empoisonnement. Cette action toxique serait due à la pénétration dans le sang, non pas de microbes, mais des produits de leurs échanges nutritifs agissant sur l'économie comme de vrais poisons. N'y a-t-il pas là une grande ressemblance avec une partie des manifestations extérieures de la tuberculose chronique commune? N'a-t-on pas dans la phtisie cette fièvre presque constante de la période initiale, à caractère nettement rémittent, état subfébrile plus marqué le soir et prenant à la troisième période le caractère franchement hectique? Rattachés vaguement à la suppuration lente et profonde du parenchyme pulmonaire, ces phénomènes fébriles sans véritable frisson initial, qui apparaissent parfois au milieu des conditions les plus apparentes de la santé, pourraient avec plus de précision, être attribués à un état septicémique dépendant d'un empoisonnement de l'économie. A cette intoxication générale de l'organisme humain par des subs-

tances chimiques (alcaloïdes, ptomaïnes), produits présumés de la vie de ces micro-organismes développant la septicémie chronique chez le lapin, se rapporteraient, aussi, les sueurs profuses absolument indépendantes, parfois, de la fièvre, et les diarrhées colliquatives dues peut-être à quelque chose de plus complexe que la présence de granulations tuberculeuses de l'intestin.

Enfin, comment n'être pas tenté de faire un rapprochement entre l'état de maigreur considérable de nos lapins et l'amaigrissement qu'accusent à un tel degré les formes squelettiques du thorax chez le phtisique avancé? Cet affaiblissement, cette déchéance parfois si profonde, ne sont pas toujours en corrélation étroite avec la diminution de l'alimentation et encore moins avec l'abondance des micro-organismes pathogènes. Bref, il nous paraît y avoir là souvent quelque chose de plus compliqué, un autre élément, un autre facteur de dénutrition.

Nous ne passerons pas à un autre ordre d'idées sans citer, à l'appui de notre thèse, les importantes réflexions que nous a suggérées l'observation de ce lapin inoculé avec un fragment de lupus de la figure humaine (chap. II) et chez lequel l'infection tuberculeuse a mis trois ans et trois mois à évoluer. Noté par Cornil et Babès *(Bactéries)*, ce fait de la lenteur considérable de la tuberculisation chez le lapin à la suite de l'inoculation de matière lupique, nous porte à envisager le lupus autrement que comme la manifestation d'une tuberculose atténuée. Cette dernière opinion, émise par quelques auteurs et entre autres par Marfau, nous paraît erronée. — A notre avis, le lupus est une des manifestations les plus nettes et les plus pures de la tuberculose. Tout le monde sait la lenteur, la torpidité, la longueur d'évolution, souvent l'arrêt indéfini du lupus. C'est que la peau, mauvais terrain de culture pour

le tubercule en tant que nombre de micro-organismes, cultive isolément le bacille tuberculeux. Il y vit seul et ne partage ce champ de culture avec aucune autre bactérie. Le champ pulmonaire, au contraire, si accessible, si perméable aux nombreux microphytes venus de l'atmosphère, ne permet guère la culture pure du bacille de Koch. Ainsi s'expliquent l'évolution septique avec une matière d'inoculation aussi complexe que le tubercule du poumon humain, et l'évolution tuberculeuse pure avec le lupus de la figure humaine, matière exempte de tout élément étranger.

Notons, en outre, chez le lapin en question, que cette survie considérable est à peu près égale au tiers de son existence entière. Chez lui, la tuberculose, dégagée de tout élément complexe, a gardé son caractère propre d'infection lente; et grâce à l'absence d'empoisonnement septicémique, malgré la longue durée de l'affection, nous avons trouvé à la nécropsie un animal pesant et abondamment pourvu de tissu adipeux.

Pour en revenir à l'homme, nous dirons que chez lui cette association de microbes pathogènes, ce développement simultané de deux affections virulentes, donnent à la maladie son cachet particulier. Au lieu d'avoir, comme la variole, la scarlatine, la rougeole, etc., une marche à peu près uniforme, la phtisie, par cette combinaison de virulences dans des proportions variables suivant les cas, arrive à évoluer avec une rapidité plus ou moins grande. Ainsi s'expliquent les modalités si diverses de son développement, depuis la phtisie pulmonaire commune à forme essentiellement chronique, qui varie beaucoup en durée, la phtisie subaiguë ou aiguë à marche rapide, jusqu'à la tuberculose aiguë ou granulie d'Empis, forme infectieuse par excellence et qui tue en quelques semaines. Ce processus, si différent selon les circonstances, se rattache donc

en premier lieu à la nature essentiellement mixte de la phtisie. C'est tout ce que nous saurions dire. Et quant à l'importance d'éléments tels que : réceptivité, faiblesse organique plus ou moins grande, nous ne pouvons que soupçonner leur rôle considérable dans l'état actuel de nos connaissances bactériologiques.

§ 2.

Déductions thérapeutiques.

Toutes les tentatives qu'on a faites, jusqu'ici, pour détruire le bacille tuberculeux dans l'organisme ont complètement échoué. Parrot et Martin (*Revue de médecine,* 1883), à la suite d'expériences aussi variées que probantes, en sont arrivés à conclure que ce micro-organisme jouit d'une vitalité très grande. L'emploi de certains agents chimiques concentrés ou une température de 120° à 125°, seuls, annihilent le pouvoir infectieux du bacille de Koch.

La résistance particulière de ce bacille aux divers agents destructeurs nous a amené à expliquer autrement que par la raréfaction de l'air, par sa pureté, par l'activité imprimée à la respiration ou par l'anoxyhémie de l'organisme, l'influence des altitudes sur la phtisie.

On sait aujourd'hui que la microbiose de l'atmosphère diminue à partir de 500 mètres; à 1,800 mètres, il n'y a plus de parasites. Maddox en 1870, Pasteur ont démontré le fait. Puis Miquel et Freudenstein (*Annales de l'Observatoire de Montsouris,* 1882-1883) ont apporté les preuves les plus formelles de l'influence des altitudes sur la contenance microphytique de l'air. Voici les chiffres obtenus par Miquel : à Paris, 55,000 bactéries dans 10 mètres cubes d'air; à Montsouris, 7,000;

à l'Hôtel Bellevue (Thoune, 560 mètres), 25 dans l'air extérieur; lac de Thoune, 8; au-dessus de 2,000 mètres, 0; sur l'Eiger, à 4,000 mètres, à la Strahleck, à la petite Scheideck, plus rien. Faut-il attribuer uniquement cette pureté des climats élevés à l'action toute mécanique de la pression barométrique qui dissémine, dilue les poussières à mesure que l'on s'élève, et ne permet plus aux corpuscules de rester en suspension dans une atmosphère d'une densité moindre? Nous croyons surtout qu'il y a incompatibilité entre une certaine diminution de la pression atmosphérique et le développement normal des microbes. Ainsi s'expliqueraient l'absence à peu près complète de la phtisie et sa curabilité fréquente par un séjour prolongé dans des lieux tels que les Alpes Rhétiques, l'Engadine (Davos, 1,650 m.; Pontrésina, 1,808 m.; Saint-Moritz, 1,855 m.), le plateau de l'Anahuac, en Amérique, où est situé Mexico, 2,090 mètres; Quito, 2,910 mètres; Bogota, 2,667 mètres; Potosi, 4,165 mètres.

Est-ce à dire pour cela que dans ces régions la vitalité du bacille de Koch soit profondément atteinte; que sa prolifération soit tout à fait arrêtée? Nous ne le pensons pas, étant donnée sa grande résistance. Il est infiniment plus probable que l'amélioration frappante observée dans l'état des phtisiques transportés en ces lieux provient non pas de la suspension complète de la vie du bacille, mais de la destruction des germes accessoires moins résistants, et en particulier des micro-organismes de la septicémie chronique, qui font de la phtisie une affection si complexe. En d'autres termes, la cause première de la maladie n'est pas atteinte dans son germe, mais les éléments accessoires qui en accélèrent tant la marche sont écartés, détruits, et la phtisie prend alors son caractère d'affection à évolution lente, sans phénomènes aigus, à tel point que dans ces conditions on peut croire à la guérison

définitive. On observe alors le même processus que dans ces phtisies chroniques restant telles pendant de longues années et arrivant parfois à prendre la forme fibreuse qui, sans être guérissable, est indéfiniment compatible avec la vie. Et, comme dit G. Sée *(Pht. bacillaire)*, si la lésion n'est pas supprimée, cliniquement, le malade est guéri et meurt sinon de vieillesse, du moins à un âge avancé.

L'exemple du lapin mort plus de trois ans après l'inoculation est une preuve de plus à l'appui de notre manière de voir. Chez cet animal, comme chez l'homme, la tuberculose pure s'est développée très lentement, et de ce qu'elle a mis près d'un tiers de son existence totale à évoluer, on peut entrevoir, par analogie, pour l'homme, une prolongation considérable de la vie si on arrive à détruire cette virulence septicémique dont l'action hâte la déchéance vitale; à restituer, en un mot, à la phtisie humaine son caractère propre d'infection simple.

Nous dirons donc, en terminant, que les premiers efforts dans le traitement de la phtisie nous paraissent devoir être dirigés contre cet état infectieux mixte sur lequel nous avons tant insisté. Rendre à la phtisie pulmonaire sa marche naturelle en éliminant les organismes secondaires qui accélèrent la mort; la ramener à l'état pur pour en retarder l'évolution; telle est, il nous semble, l'indication à tirer de notre travail. Et si, un jour, on arrive à ce résultat, la thérapeutique de la tuberculose sera certainement modifiée. Non seulement on aura prolongé la vie, mais encore, devant une affection de longue durée, on pourra lutter efficacement et songer à la possibilité d'une cure radicale.

Telle est la voie que nous nous proposions de tracer. Espérons qu'un jour, mieux éclairés sur le mode de développement du bacille tuberculeux, nous arriverons sinon à le détruire,

du moins à en atténuer les effets, et qu'en face de cette terrible maladie, de ce fléau permanent qui décime l'humanité, nous ne resterons plus impuissants et désarmés.

CONCLUSIONS

Ces expérimentations sont un encouragement à rechercher l'influence réciproque qu'exercent entre elles, dans l'organisme humain, les différentes bactéries qui se le disputent. Étant donnée la tuberculose, il serait intéressant de vérifier si chez l'homme une autre virulence, sans dangers, peut la supplanter.

Ce point est très utile à savoir, parce que s'il est vrai que la tuberculose ne soit pas atténuable, il n'est pas dit que la septicémie dont nous venons de parler ou toute autre virulence ne soit susceptible d'être atténuée, et de servir un jour à lutter contre le développement de la tuberculose. Pour conclure, ce travail est une préparation à la bactériothérapie indiquée déjà par Cantani.

Bordeaux, le 3 novembre 1887.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
Dr ORÉ.

Vu :
Le Doyen,
Dr P. PITRES.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 3 novembre 1887.
Le Recteur,
H. OUVRÉ.

TABLE DES MATIÈRES

PAGES.

INTRODUCTION 5, 6
HISTORIQUE . . . . . 7 à 12

CHAPITRE PREMIER

Marche différente de l'inoculation tuberculeuse chez le lapin et chez le cobaye. . . . . 13 à 29
§ 1. Conditions de ce travail . . . . . 13 à 18
§ 2. Des inoculations tuberculeuses chez le cobaye. . . . . 18 à 21
§ 3. Séries des lapins inoculés, soit par tuberculose de l'homme, soit par tuberculose du cobaye . . . . . 21 à 29

CHAPITRE II

Maladie sous-aiguë développée chez le lapin par l'inoculation de matière tuberculeuse . . . . . 30 à 51
§ 1. Examen des cinq séries de lapins . . . . . 30 à 36
§ 2. Conditions d'inoculation. Maladies expérimentales développées chez le lapin. . . . . 36 à 44
§ 3. Bactéries de la septicémie chronique du lapin . . . . . 45 à 51

CHAPITRE III

Nature de la phtisie . . . . . 52 à 60
§ 1. Evolution de la phtisie. Son caractère infectieux mixte. 52 à 57
§ 2. Déductions thérapeutiques . . . . . 57 à 60

CONCLUSIONS. 61

Bordeaux. — Imp. G. Gounouilhou, rue Guiraude, 11.

Fig. 1.

Fig. 1. — CULTURE d'ÉRYSIPÈLE

(Verick Oc. 1; Object 8.)

Fig. 2

Fig. 3.

Fig. 2 & 3. — BACTERIES de la SEPTICEMIE CHRONIQUE du LAPIN

(Verick Oc. 1; Object. 8.)